

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 JUL 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2^{ème} page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DE 540 W / 190600

| | | | |
|--|--|--|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 6 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0211062 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 06 SEP. 2002 | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE Monsieur Patrice MONAIN SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174 avenue de France 75013 PARIS FRANCE | |
| Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL0096/PM | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> | | N° attribué par l'INPI à la télécopie <input type="checkbox"/> | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> | | | |
| Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> | | | |
| Demande de brevet initiale N° _____ Date ____/____/____ | | | |
| ou demande de certificat d'utilité initiale N° _____ Date ____/____/____ | | | |
| Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____ | | | |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION POUR AMELIORER LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE MATERIAUX A BASE D'APATITE, SON UTILISATION ET PROCEDE POUR SA MISE EN ŒUVRE | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| Nom ou dénomination sociale | | SANOFI-SYNTHELABO | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | Société Anonyme | |
| N° SIREN | | | |
| Code APE-NAF | | | |
| Adresse | | 174 Avenue de France | |
| Rue | | | |
| Code postal et ville | | 75013 PARIS | |
| Pays | | FRANCE | |
| Nationalité | | FRANCAISE | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01 41 24 12 55 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | 01 41 24 12 66 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |

| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE LIEU 6 SEPT 2002 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0211062 | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> | | SSL0096/PM | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | | |
| Prénom | | | |
| Cabinet ou Société | | | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i> | | | |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i> | | | |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i> | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Monsieur Patrice MONAIN P.G. 9395 | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. MARIELLO | |

L'invention se rapporte à une composition destinée à améliorer les caractéristiques physico-chimiques de matériaux à base d'apatite naturelle ou artificielle, notamment d'implants. Elle se rapporte également à l'utilisation de dérivés de titane pour le renforcement de matériaux à base d'apatite, ainsi qu'à un procédé pour le

5 renforcement de matériaux à base d'apatite.

Une grande partie des prothèses ou implants à usage dentaire ou médical est fabriquée à partir de titane.

L'intérêt du titane dans la préparation de telles prothèses ou implants est bien connu. Ses propriétés mécaniques, sa grande résistance à la corrosion et sa

10 légèreté en font un matériau de choix pour ces applications.

Le titane montre de plus une très bonne compatibilité avec les tissus biologiques. Il n'altère généralement pas la croissance des ostéoblastes, des fibroblastes et des cellules épithéliales gingivales et est utilisé couramment dans la fabrication de

15 prothèses dentaires ou osseuses pour remplacer les tissus défaillants, y compris les disques intervertébraux et les osselets de l'oreille.

La très bonne compatibilité entre le titane et les tissus à base d'apatite s'explique en partie par la formation, à la surface du titane, d'une fine couche d'oxyde de titane

20 capable de protéger le métal sous-jacent et de se lier aux atomes de calcium et aux groupes phosphore de l'apatite.

Le document WO 0105797 décrit des dérivés de titane ainsi que leur utilisation dans des compositions à usage buccal, en tant qu'agent de protection contre la carie

25 dentaire. Il est décrit dans ce document que le dérivé de titane forme une couche protectrice à la surface de la dent, sous la forme d'un glaci, dans des conditions de pH variant d'environ 6,5 à environ 7,5.

L'invention a pour but de proposer une nouvelle composition de renfort de matériaux

30 à base d'apatite, comprenant des composés dérivés de titane et de fluor, capable de modifier la structure de l'apatite.

Un premier objet de l'invention concerne donc une telle composition.

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation de dérivés de titane et de fluor pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

Un autre objet de l'invention concerne un procédé de renforcement de matériaux à base d'apatite.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme « matériaux à base d'apatite » les hydroxyapatites naturelles, notamment l'émail dentaire, la dentine, les os, ainsi que les céramiques artificielles à base de phosphate de calcium destinées à des applications médicales, notamment implants dentaires, dispositifs d'implantation percutanés ou parodontaux, prothèses osseuses utilisées notamment en chirurgie orthopédique, maxillo-faciale ou spinale.

La composition destinée à renforcer les matériaux à base d'apatite selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :

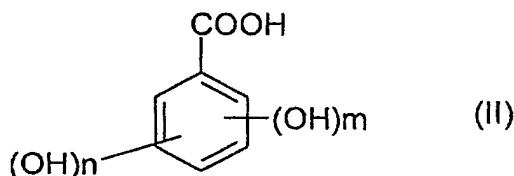


dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, avec la condition que quand y est 0, x ne représente pas 4

et R représente :

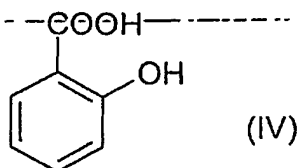
- un composé choisi parmi K, Na ou NH_4 , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :



dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2;

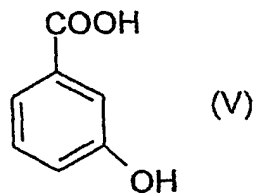
la composition selon l'invention se caractérisant de plus en ce qu'elle possède, à l'état solubilisé, de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

Des ligands L utilisables sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :



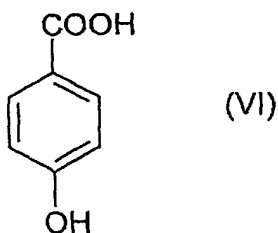
, l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :

5



, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :

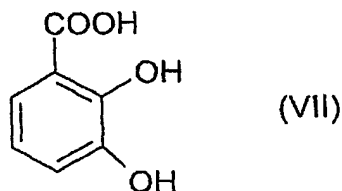
10



15

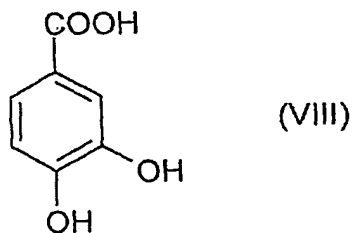
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :

20



, l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :

25



30

Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques,

35

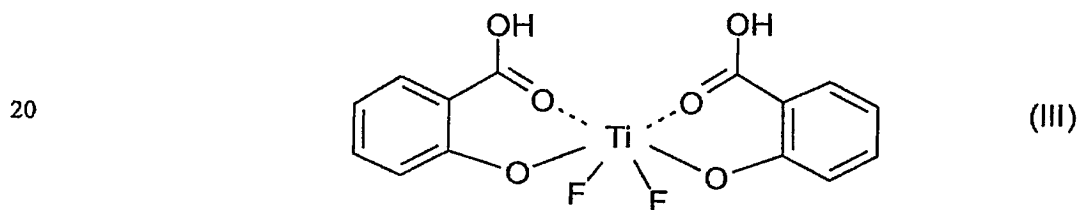
font partie de l'invention.

Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

- 5 Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple pour la purification ou l'isolement des composés, font également partie de l'invention.

10 Les composés dans lesquels R représente un ligand de formule (II) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

15 Un premier exemple de composé dérivé de titane et de fluor selon l'invention, obtenu en utilisant comme ligand L de l'acide hydroxy-2-benzoïque, est le composé représenté par la formule (III) ci-après :



25 Un autre exemple de dérivé de titane et de fluor selon l'invention dans lequel R représente un composé minéral est l'hexafluorotitanate de potassium de formule K_2TiF_6 .

D'autres exemples de composés utilisables dans le cadre de l'invention sont l'hexafluorotitanate de sodium de formule Na_2TiF_6 et l'hexafluorotitanate
30 d'ammonium de formule $(NH_4)_2TiF_6$.

Les dérivés de titane et de fluor dans lesquels R représente un ligand L de formule (II) ci-dessus peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le document WO 0105797.

Les compositions de l'invention ont une teneur en titane variant d'environ 10 à environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.

- 5 Selon une forme d'exécution, les compositions selon l'invention comprennent de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium, le monofluorophosphate de sodium.

- 10 Ce composé fluoré supplémentaire est présent dans les compositions de l'invention en une quantité variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 100 à environ 500 ppm.

- 15 Les compositions de l'invention possèdent, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 5 et environ 1, selon le mode d'administration de la composition. La mise en solution des compositions de l'invention est réalisée de préférence en milieu aqueux, mais peut également être réalisée, en fonction notamment du dérivé de titane et de fluor utilisé, dans un solvant organique tel que l'éthanol.

- 20 On a mis en évidence qu'à de telles valeurs de pH, les compositions de l'invention permettent la substitution d'atomes de calcium présents dans l'apatite par du titane et la substitution de groupes hydroxyles, de bicarbonates ou d'impuretés présents dans l'apatite par du fluor.

- 25 Cette substitution modifie la structure de l'apatite et la rend plus résistante, non seulement à l'érosion acide et à la carie dentaire, mais également à l'abrasion, à l'usure et aux chocs traumatiques.

- L'incorporation d'un composé fluoré supplémentaire augmente encore la résistance de l'apatite à la dissolution par les acides.

30

Il va de soi que l'invention peut s'appliquer, non seulement à l'émail dentaire et à la dentine dans des compositions à usage buccal, mais également à d'autres apatites naturelles, par exemple le tissu osseux, ou artificielles, par exemple des céramiques.

35

Les compositions de l'invention peuvent se présenter sous différentes formes usuelles pour l'administration en situation clinique (voie topique) ou pour la préparation d'apatites artificielles.

- 5 En administration par voie topique, les compositions de l'invention peuvent se présenter sous la forme, dans le cas d'une application buccale, d'un dentifrice, d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel dentaire, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.
- 10 Pour une application sur l'os ou sur une apatite artificielle, les compositions de l'invention peuvent se présenter sous la forme d'une solution, d'un gel, d'une pâte, d'une poudre à diluer.

- Toutes ces formes en elles-mêmes sont bien connues de l'homme du métier. Outre les composés dérivés de titane, associés ou non à un sel de fluor, les formes
- 15 mentionnées ci-dessus peuvent comprendre des excipients ou ingrédients conventionnels pour chacune de ces formes.

- Par exemple, les formes pour application buccale peuvent contenir des tensio-actifs anioniques, amphotères, zwitterioniques, cationiques ou non-ioniques. Elles peuvent encore comprendre des agents épaississants, des agents de cohésion, des
- 20 agents édulcorants, humectants ou rafraîchissants, des agents conservateurs, des colorants, des agents blanchissants, des agents aromatisants ou de sapidité, des huiles essentielles de plante, des agents plastifiants, des agents peptisants, des agents anti-tartre, des agents inhibiteurs de la production de composés volatiles soufrés tels les sels et complexes de zinc, des cicatrisants, des agents anti-
- 25 saignements, des agents de polissage, des agents anti-plaque dentaire tels que la chlorhexidine, l'héxétidine, le chlorure de cétylpyridinium, le triclosan et/ou des enzymes comme la dextranase, la mutanase, les lysozymes, la lactoferrine ou les peroxydases.

- 30 Généralement, la composition selon l'invention administrée par voie topique comprend des composés dérivés de titane en une quantité telle que sa teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,05% en poids par rapport au poids total de ladite préparation.

La composition selon l'invention, lorsqu'elle est utilisée pour renforcer une structure à base d'apatite artificielle, peut comprendre une quantité supérieure de titane. Par exemple, elle peut comprendre des composés dérivés de titane en une quantité telle que sa teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise
5 entre 0,01 et 0,1% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

Un exemple de composition selon l'invention, sous la forme d'une poudre à diluer extemporanément pour administration par voie topique, comprend les éléments suivants, exprimés en pourcentages en poids par rapport au poids total de la
10 composition :

| | |
|-----------------------------|------|
| - composé de formule III | 9 % |
| - mannitol | 79 % |
| - arôme | 8 % |
| 15 - saccharinate de sodium | 4 % |

On obtient à partir d'un sachet de 500 mg de la composition ci-dessus, mis en solution dans 20 ml d'eau purifiée, une solution contenant 300 ppm de titane, de pH compris entre 3,5 et 5.

20

Un autre exemple de composition selon l'invention, sous la forme d'une poudre à diluer extemporanément pour la préparation d'une solution de renforcement des apatites artificielles, comprend les éléments suivants, exprimés en pourcentages en poids par rapport au poids total de la préparation :

25

| | |
|--------------------------|------|
| - composé de formule III | 100% |
|--------------------------|------|

On obtient à partir d'un sachet de 750 mg de la composition ci-dessus, mis en solution dans 100 ml d'eau purifiée, une solution de pH 3 environ et contenant 1000
30 ppm de titane.

Lorsque la composition de l'invention est administrée par voie topique, le pH de la composition à l'état solubilisé est inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 5 et environ 2.

Lorsque la composition de l'invention est utilisée pour renforcer une apatite artificielle, le pH de la composition, une fois mise en solution, peut être plus bas que dans le cas d'une utilisation par voie topique. Ainsi, la composition de l'invention a en solution un pH inférieur ou égal à 6, de préférence compris entre environ 4 et environ 1.

La plupart des composés dérivés de titane et de fluor utilisables dans l'invention, par exemple le composé de formule (III), sont acides en solution aqueuse. Dans certains cas, il est cependant nécessaire d'ajuster le pH de la composition, pour qu'il soit inférieur ou égal à 6. Dans d'autres cas, il peut être également nécessaire d'augmenter le pH, lorsque la composition présente à l'état solubilisé un caractère acide trop fort.

Le pH de la composition peut être ajusté, en fonction de l'acidité relative des dérivés de titane et de fluor utilisés, par des agents acides ou alcalins supplémentaires, selon le cas. De tels agents sont connus en eux-mêmes pour cette utilisation dans des compositions destinées à être administrées à l'homme.

Par exemple, des agents acides utilisables sont notamment l'acide citrique, l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique et des agents alcalins utilisables sont notamment l'hydroxyde de sodium, la monoéthanolamine, la diéthanolamine, la triéthanolamine.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une composition comprenant au moins un dérivé de titane et de fluor pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

Selon l'invention, la composition comprenant au moins un dérivé de titane et de fluor est telle que définie dans ce qui précède.

L'invention est particulièrement utile pour le renforcement d'apatite ou d'hydroxyapatite naturelle ou artificielle telle que définie dans ce qui précède.

L'invention a également pour objet un procédé de renforcement de matériaux à base d'apatite.

Le procédé de l'invention se caractérise en ce qu'il comprend l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie dans ce qui précède, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

5

Selon le procédé de l'invention, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou déminéralisant peut être réalisée. De préférence, cette étape de traitement est réalisée en utilisant un agent acide ou déminéralisant tel que l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.

10

Selon une variante d'exécution du procédé de l'invention, la composition appliquée sur le matériau à base d'apatite à renforcer comprend un dérivé de titane et de fluor tel que défini dans ce qui précède, et comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment sous forme de sel, tel que défini dans ce qui précède.

15

Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer l'invention.

Pour étudier les effets des compositions de l'invention sur l'hydroxyapatite, les compositions 1 et 2 selon l'invention sont préparées :

20

Composition 1 : solution aqueuse d'hexafluorotitanate de potassium (à 200, 400 ou 1000 ppm de titane) pour une application locale.

Composition 2 : solution aqueuse du composé de formule III (à 200, 300, 400 ou 1000 ppm de titane) pour une application locale.

25

Modification de la structure de l'hydroxyapatite

Les compositions ci-dessus (de pH compris entre 1 et 6) sont mises en contact avec de la poudre d'hydroxyapatite achetée dans le commerce. La composition de l'hydroxyapatite après traitement est étudiée par spectroscopie photoélectronique à rayons X.

30

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I ci-après.

35

Tableau I

| | Ca | O | Ti | F | Ti/Ca | F/O |
|----|------|------|-----|-----|-------|------|
| C | 21,4 | 63,9 | | | | |
| X1 | 18,2 | 58,5 | 3,5 | 6,3 | 0,19 | 0,11 |
| X2 | 18,3 | 57,1 | 3,8 | 7,5 | 0,21 | 0,13 |
| Y1 | 14,2 | 61,0 | 6,2 | 5,5 | 0,44 | 0,09 |
| Y2 | 13,0 | 60,3 | 7,3 | 6,0 | 0,56 | 0,10 |

C : hydroxyapatite témoin (traitée avec de l'eau)

X1 et X2 : hydroxyapatite traitée avec la composition 1 (solutions à 200 et 400 ppm de titane, respectivement)

Y1 et Y2 : hydroxyapatite traitée avec la composition 2 (solutions à 200 et 400 ppm de titane, respectivement)

- 10 Ces résultats montrent que la structure de l'hydroxyapatite s'appauvrit en calcium et en oxygène au contact des compositions de l'invention, et s'enrichit en titane et en fluor, et ce d'autant plus que la solution appliquée est plus concentrée.

15 L'analyse des échantillons d'hydroxyapatite traitée est poursuivie par spectrométrie de masse. Le pourcentage de calcium substitué par le titane et le pourcentage de groupes hydroxyles substitués par le fluor sont comparés à ceux obtenus après mise en contact de l'hydroxyapatite avec une solution de fluorure de sodium. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau II ci-après.

20 Tableau II

| <i>Traitement de l'hydroxyapatite</i> | <i>Substitution de Ca par Ti</i> | <i>Substitution de OH par F</i> |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| NaF | 0,3% | 52,0% |
| X3 | 17,1% | 63,0% |
| Y3 | 40,3% | 55,3% |

X3 : composition 1 à 1000 ppm de titane

Y3 : composition 2 à 1000 ppm de titane

NaF : fluorure de sodium à teneur en fluor de 1000 ppm.

- 25 Ces résultats montrent la substitution simultanée de calcium par du titane et de groupes hydroxyles par du fluor avec les solutions testées.

Modification de la composition de l'émail dentaire après application topique

- Pour évaluer les effets du traitement par application locale, des dents humaines fraîchement extraites sont mises en contact avec la composition 2. Sur chaque dent une fenêtre expérimentale est définie et séparée en deux parties. Une attaque acide modérée (acide phosphorique dilué pendant 1 minute) est réalisée sur la fenêtre.
- 5 L'une des moitiés de la fenêtre est ensuite isolée sous de la cire, pendant que l'autre moitié est exposée au traitement avec la composition 3 à 300 ppm de titane.
- L'émail situé sous la moitié traitée est examiné par microscopie électronique à balayage. Sa composition en titane est déterminée par analyse élémentaire, au
- 10 moyen d'un spectroscope photoélectronique à rayons X. Les résultats mettent en évidence une modification de l'hydroxyapatite qui constitue l'émail dentaire, liée à l'incorporation en profondeur de titane dans la structure.
- 15 Les résultats montrent que l'invention permet non seulement la substitution des groupes hydroxyles par le fluor, mais également la substitution de calcium par du titane dans les conditions d'application locale de la composition de l'invention, en milieu acide.

Revendications

1. Composition destinée à renforcer les matériaux à base d'apatite, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé de titane et de fluor
5 répondant à la formule générale (I) ci-après :



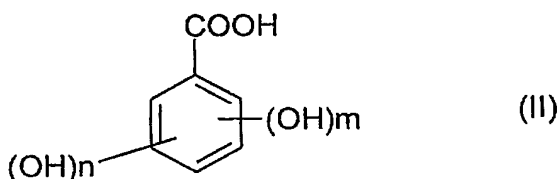
dans laquelle

x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, avec la condition que quand y est 0, x ne représente pas 4

10 et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou NH_4 , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

15

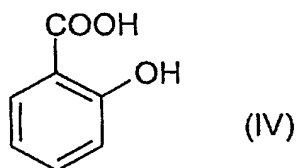


dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2;

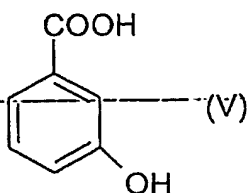
la composition étant caractérisée de plus en ce qu'elle possède, à l'état solubilisé,
20 de préférence en milieu aqueux, un pH inférieur ou égal à 6.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les ligands L sont notamment les dérivés d'acide benzoïque, notamment l'acide hydroxy-2-benzoïque de formule (IV) ci-après et ses dérivés :

25

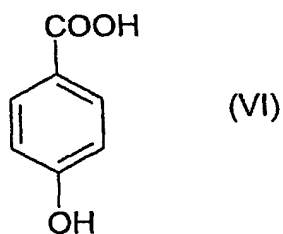


30 , l'acide hydroxy-3-benzoïque de formule (V) ci-après et ses dérivés :

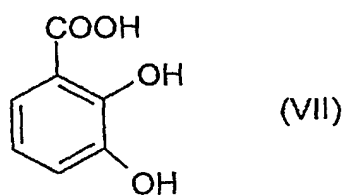


35

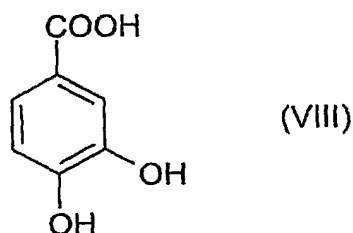
, l'acide hydroxy-4-benzoïque de formule (VI) ci-après et ses dérivés :



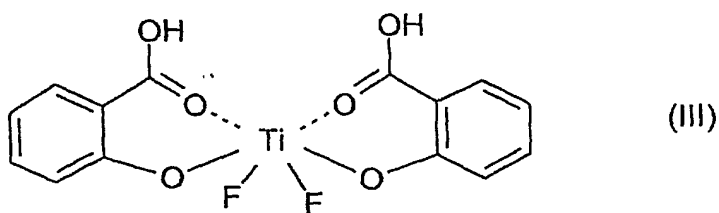
, l'acide dihydroxy-2,3-benzoïque de formule (VII) ci-après et ses dérivés :



15 , l'acide dihydroxy-3,4-benzoïque de formule (VIII) ci-après et ses dérivés :



3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en que le composé dérivé de titane et de fluor est le composé représenté par la formule suivante (III) :



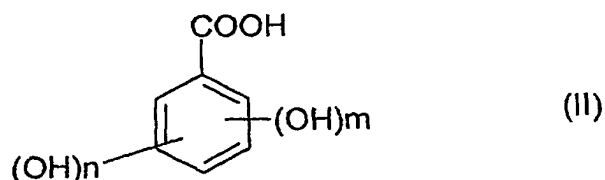
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de titane et de fluor est notamment l'hexafluorotitanate de potassium de formule K_2TiF_6 , l'hexafluorotitanate de sodium de formule Na_2TiF_6 , l'hexafluorotitanate d'ammonium de formule $(NH_4)_2TiF_6$.

35

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle possède une teneur en titane variant d'environ 10 à environ 1000 ppm, de préférence d'environ 300 ppm et une teneur en ions fluor variant d'environ 50 à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 240 ppm.
- 5 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend, pour une administration topique, un composé dérivé de titane et de fluor en une quantité telle que la teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise entre 0,01 et 0,05% en poids par rapport
10 au poids total de ladite composition.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend, pour une utilisation destinée à renforcer une structure à base d'apatite artificielle, un composé dérivé de titane et de fluor en une quantité
15 telle que la teneur en titane soit supérieure à 0,001% en poids, de préférence comprise entre environ 0,01 et environ 0,1% en poids par rapport au poids total de ladite composition.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée
20 en ce qu'elle comprend de plus un composé fluoré supplémentaire, notamment un sel de fluor, par exemple le fluorure de sodium ou le monofluorophosphate de sodium, en une quantité variant d'environ 50 ppm à environ 1500 ppm, de préférence d'environ 100 ppm à environ 500 ppm.
- 25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est administrée par voie topique sous forme d'un dentifrice, d'une poudre à diluer, d'un spray, d'une gomme à mâcher, d'une pastille à sucer, d'un gel, d'un implant buccal tel qu'un patch, d'un bain de bouche, d'une solution.
- 30 10. Utilisation d'au moins un composé dérivé de titane et de fluor répondant à la formule générale (I) ci-après :
- $$\text{TiF}_x\text{R}_y \quad (I)$$
- dans laquelle -----
- x est un entier variant de 1 à 6 et y est 0, 1 ou 2, avec la condition que quand y est
35 0, x ne représente pas 4
et R représente :

- un composé choisi parmi K, Na ou NH_4 , ou
- un ligand L de formule (II) ci-après :

5



dans laquelle m est 0 ou 1 et n est 0, 1 ou 2

10 pour le renforcement de matériaux à base d'apatite.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la composition est telle que définie dans l'une quelconque des revendications 2 à 9.

15 12. Utilisation selon la revendication 10 ou 11 pour le renforcement d'hydroxyapatites naturelles, notamment l'émail dentaire, la dentine, les os, ainsi que les céramiques artificielles à base de phosphate de calcium destinées à des applications médicales, notamment implants dentaires, dispositifs d'implantation percutanés ou parodontaux, prothèses osseuses utilisées en chirurgie
20 orthopédique, maxillo-faciale ou spinale.

13. Procédé de renforcement de matériaux à base d'apatite, comprenant l'étape consistant à appliquer sur le matériau à base d'apatite une composition comprenant un dérivé de titane et de fluor telle que définie dans l'une quelconque des
25 revendications 1 à 9, ladite composition possédant, à l'état solubilisé, un pH inférieur ou égal à 6.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que, préalablement à l'application de la composition, une étape de traitement avec un composé acide ou
30 déminéralisant est réalisée.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le composé acide ou déminéralisant est notamment l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

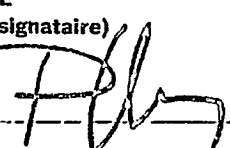
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

| | | | |
|--|----------------------|---|--------------------------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | SSL0096/PM | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 02M062 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION POUR AMELIORER LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE MATERIAUX A BASE D'APATITE, SON UTILISATION ET PROCEDE POUR SA MISE EN ŒUVRE | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | CAZOR | |
| Prénoms | | Jean-Louis | |
| Adresse | Rue | 56 Rue Saint-Antoine | |
| | Code postal et ville | 75004 | PARIS |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | GROOTVELD | |
| Prénoms | | Martin | |
| Adresse | Rue | 70 Clarendon Way St. Pauls Cray | |
| | Code postal et ville | | ORPINGTON, Kent BR5 2PF, Royaume-Uni |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | L'HUISSET | |
| Prénoms | | François | |
| Adresse | Rue | 104 Avenue de la Grange | |
| | Code postal et ville | 91230 | MONTGERON |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 6 septembre 2002 Patrice MONAIN PG-9395 | |  | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|---|----------------------|---|-----------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | SSL0096/PM | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 02/11062 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION POUR AMELIORER LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE MATERIAUX A BASE D'APATITE, SON UTILISATION ET PROCEDE POUR SA MISE EN ŒUVRE | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France 75013 Paris | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | ROBINEAU | |
| Prénoms | | Pascale | |
| Adresse | Rue | 271 bis Rue de Paris | |
| | Code postal et ville | 91120 | PALaiseau |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | SILWOOD | |
| Prénoms | | Christopher | |
| Adresse | Rue | 3 Landseer Road Bush Hill Park | |
| | Code postal et ville | ENFIELD, Middlesex EN1 1DP, Royaume-Uni | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | SOFEIR | |
| Prénoms | | Maurice | |
| Adresse | Rue | 38 Rue de Turin | |
| | Code postal et ville | 75008 | PARIS |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 6 septembre 2002 Patrice MONAIN PG 9395 | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PCT Application

FR0302643

